

**GEHIRNFUNKTION NACH DREI I.V.-HYPNOTIKA
THIOPENTAL, ETOMIDATE, RO 5-4200**

**Ein Vergleich elektroencephalographischer,
neurologischer und subjektiver Befunde**

Gerhard Schweller

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546706_0033

Aus der Anaesthesieabteilung (Prof. Dr.A.Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik (Prof. Dr.F. Holle)
und dem Laboratorium
für klinische Neurophysiologie (Prof. Dr.J. Kugler)
der Universität München

GEHIRNFUNKTION NACH DREI I.V.-HYPNOTIKA

THIOPENTAL, ETOMIDATE, RO 5-4200

Ein Vergleich elektroencephalographischer, neuro-
logischer und subjektiver Befunde

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Schweller

aus

Hundsdorf

München 1975

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1975



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	Seite 5
II. MATERIAL	
1. Pharmaka	Seite 6
2. Versuchspersonen	Seite 8
III. METHODE	
1. Verteilungsschlüssel	Seite 8
2. Injektionszeit und Dosis	Seite 8
3. Versuchsanordnung	Seite 10
4. Versuchsablauf	Seite 11
5. Auswertung	Seite 11
6. Statistik	Seite 13
IV. ERGEBNISSE	
1. EEG-Beurteilung	Seite 14
a) Thiopental	Seite 14
b) Etomidate	Seite 19
c) RO 5-4200	Seite 25
d) Signifikanz	Seite 33
e) Wirkungszeiten	Seite 33
f) Besondere Graphoelemente	Seite 36
g) Okulogramm	Seite 39
2. Atmung	Seite 43
3. Objektivierbare Symptome	Seite 46
4. Neurologische Elementarbefunde	Seite 48
5. Psychiatrische Elementarbefunde	Seite 48
6. Fragenkatalog	Seite 53
7. Subjektives Befinden	Seite 55
V. DISKUSSION	Seite 56
VI. ZUSAMMENFASSUNG	Seite 58
VII. LITERATURVERZEICHNIS	Seite 59

I. EINLEITUNG

Nach ausgedehnten Tierversuchen von Janssen et al. (22) wurde Etomidate im März 1972 unter fortlaufender EEG- und EKG-Kontrolle erstmals am Menschen erprobt (6). Es erwies sich als Hypnotikum ohne analgetische Komponente, das kein Histamin freisetzt und den Kreislauf nicht stört (10). In weiteren Studien wurden Kreislaufverhalten und Myokardfunktion (14), Hirnfunktion und Toleranzbreite (15) untersucht. Ferner wurde Etomidate mit Methohexital und Propofol verglichen (11, 13).

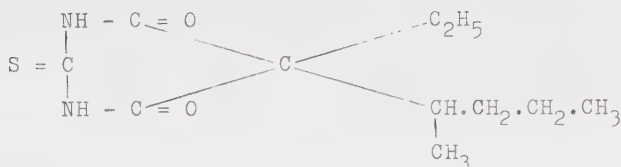
Die vorliegende Arbeit beruht auf einem Vergleich der Wirkung von Etomidate, dem neuen Hypnotikum RO 5-4200 und Thiopental auf das ZNS. Dabei wurden auch Analysen des Kreislaufverhaltens, der Myokardfunktion (17) und der arteriellen Blutgase durchgeführt (16).

II. MATERIAL

1. Pharmaka

A) Thiopental

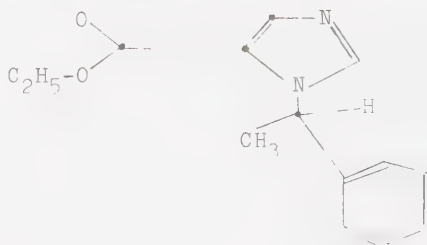
Thiopental (Pentothal R¹) ist ein Thiobarbiturat mit der chemischen Bezeichnung 5-Äthyl-5(1-methylbutyl)thiobarbitursaures Natrium und der Formel



Es ist ein lange erprobtes, intravenös anwendbares Narkotikum mit breitem Indikationsspektrum. Schlaf und Analgesie treten nach seiner Injektion relativ schnell ein. Der Blutplasmaspiegel sinkt im weiteren Verlauf rasch wieder ab, was ein schnelles Abfluten aus dem ZNS zur Folge hat. Der Patient erlangt bald sein Bewußtsein wieder. Der Abbau von Thiopental erfolgt vorwiegend in der Leber.

B) Etomidate

Etomidate ist ein Äthyl-1-(methyl-benzyl)imidazol-5-carboxylat in Form eines gelblichen, kristallinen oder amorphen Pulvers, das zur Applikation in einer Zitronensäurelösung gelöst wird. Es hat die chemische Formel



2. Versuchspersonen

Für die Versuche stellten sich 10 Studenten im Alter von 21 - 27 Jahren (Mittel 23,8 Jahre) freiwillig zur Verfügung, die im Abstand von ca. 2 Wochen mit den 3 Substanzen je eine Narkose nach einem nur dem Versuchsleiter bekannten Schlüssel verabreicht bekamen. Die Probanden waren organisch gesund (siehe Tab. 1), sie mußten zum Versuch nüchtern erscheinen und mindestens 6 Stunden vorher geschlafen haben.

III. METHODE

1. Verteilungsschlüssel

Die Reihenfolge der Narkosen war durch folgenden Schlüssel ("lateinisches Quadrat") bestimmt:

A = Thiopental

B = Etomidate

C = RO 5-4200

Vp.	1	Ju. Ma.	A B C
Vp.	2	Schä. We.	B C A
Vp.	3	Ma. Mi.	C B A
Vp.	4	Fe. Mi.	B A C
Vp.	5	Ki. Ma.	C B A
Vp.	6	He. Ge.	A C B
Vp.	7	Ba. Ot.	B A C
Vp.	8	Schm. Chr.	C A B
Vp.	9	Sk. Wi.	A C B
Vp.	10	De. Kl.	C B A

2. Injektionszeit und Dosis

Die Injektionszeit wurde bei allen Versuchen einheitlich auf 60 Sekunden festgelegt.

Die drei Hypnotika wurden wie folgt dosiert:

Thiopental : 5 mg/kg Körpergewicht

Etomidate : 0,3 mg/kg Körpergewicht

RO 5-4200 : 0,03 mg/kg Körpergewicht

Tab. 1

Gesundheitsstatus der Versuchspersonen:

	ja	nein
Haben Sie eine Erkrankung		
1) des Herzens ?		10
2) des Gefäß- oder Kreislaufsystems ?		10
3) der Lunge ?	3	7
4) des Magen-Darm-Trakts ?	3	7
5) des Stoffwechsels ?		10
6) der Nieren ?		10
7) des ZNS ?		10
Haben Sie eine Allergie ?	1	9
Sind Sie wetterfühlilig ?	3	7
Sind Sie Leistungssportler ?	2	8
Ist Ihre Kondition zur Zeit gut ?	10	0
Wie groß ist Ihr täglicher Zigarettenkonsum ?		
Nichtraucher: 2 weniger als 20: 6 über 20: 2		

Anmerkungen:

ad 3): 3 Probanden gaben an, öfters bronchitische Infekte zu haben. Alle drei waren starke Raucher.

ad 4): 3 Probanden litten wiederholt an Gastritis.

Allergie: Eine Versuchsperson hatte eine Pflasterallergie.

3. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden alle unter den gleichen Bedingungen in der Zeit vom 16. Nov. 1973 bis 21. Dez. 1973 in einem Raum der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Universitäts-Poliklinik München durchgeführt. Die Probanden mußten am Morgen nüchtern erscheinen. Es wurden zunächst neurologische Elementarbefunde erhoben. Anschließend wurden die Versuchspersonen auf einer Liege an EKG und EEG angeschlossen. Die EEG-Oberflächenelektroden wurden in zwei paramedianen Reihen angelegt und durch eine Gummihaube am Kopf festgehalten. Sie waren in gleichen Abständen voneinander frontal, präzentral, zentral, parietal und occipital angebracht. Zur Registrierung der raschen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden in den temporalen Augenwinkeln runde Plättchenelektroden angeklebt. Über ein Thermoelement an einem Nasenflügel wurden die Atembewegungen mitregistriert. Auf einem weiteren Kanal wurde die Herzaktion mit der I. Extremitätenableitung erfaßt. Die Aufzeichnung der acht EEG-Ableitungen von den bipolaren Längsreihen, des Okulogramms vom rechten zum linken Lidwinkel und der Atmung erfolgte durch einen 12-Kanal-Elektroencephalographen der Firma Hellige.

Zur unblutigen Messung des Blutdrucks nach Riva-Rocci in bestimmten Zeitabständen wurde am linken Oberarm eine Blutdruckmanschette angebracht. Die Herzfunktion wurde durch die Aufzeichnung von Herzschall, Carotispuls und Elektrokardiogramm überwacht. Außerdem wurde die Arteria femoralis punktiert und eine Kanüle eingelegt, damit für die Blutgasanalysen in gewissen Abständen Blut abgenommen werden konnte. Mit Kreislaufverhalten, Myocardfunktion und Blutgasanalysen befaßten sich zwei weitere Doktoranden (16, 17).

4. Versuchsablauf

20 Minuten vor der Injektion des Hypnotikums wurde mit der Registrierung begonnen. 15 Minuten vor Injektion wurden 0,5 mg Atropin i.v. injiziert. Nach der Applikation des jeweiligen Hypnotikums wurden die EEG-Ableitungen bis zur 35. Minute fortgesetzt. Dann wurde eine Pause eingelegt, in der die Versuchspersonen nach ihrem Befinden und dem Erleben ihres Narkoseschlafes befragt wurden (Tab. 8). Von der 45. bis zur 60. Minute wurden die Ableitungen weitergeführt. In einer zweiten Pause bis zur 75. Minute wurden die Probanden von ihren EEG-Ableitungen befreit und erneut neurologisch und psychiatrisch untersucht. Die während des Versuchsablaufes äußerlich feststellbaren Symptome wurden protokolliert (Tab. 5). Da bei der R0 5-4200 Narkose die Versuchspersonen in der 35. bis 45. Minute meist noch schliefen, konnten sie erst in der zweiten Pause nach ihrem Befinden befragt werden. Nach dieser Pause wurden die Elektroden wieder angelegt und die Ableitungen weiterhin von der 75. bis 90. und von der 105. bis zur 120. Minute durchgeführt. Die Untersuchungen dauerten also von der Injektion des Hypnotikums an zwei Stunden.

5. Auswertung

Die EEG-Ableitungen wurden visuell ausgewertet, indem in Epochen von 40 Sekunden die mittlere Schlaftiefe bestimmt und in einer Schlaftiefenkurve (Vigilo-Somnogramm) übertragen wurde (15). Daneben erfolgte auch die Bestimmung von Indexwerten für die Augenbewegungen für alle aufeinanderfolgenden 40 Sekunden-Epochen. Außerdem wurden folgende Parameter bestimmt:

Latenzzeit: Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Beginn der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen.

Beginn der narkotischen Wirkung: Zeit vom Ende der Latenzzeit bis zum Beginn der EEG-Veränderungen, die dem Eintritt der narkotischen Wirkung entsprechen.

Bei Substanzen, bei denen überhaupt keine narkotische Wirkung erzielt wurde, wird statt dessen die Dauer der Stadien mit der am stärksten ausgeprägten hypnotischen Wirkung angegeben.

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM		REM	
-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--

Als Anflutzeit bezeichnen wir die gesamte Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Beginn der narkotischen Wirkung.

Ende der narkotischen Wirkung: Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Ausklingen der EEG-Stadien, die der narkotischen Wirkung entsprechen. Die Dauer der narkotischen Wirkung ist mit dem klinischen Begriff der Analgesie, des Stadiums, das zu operativen Zwecken ausnützlich ist, gleichzusetzen.

Ende der Wirkung: Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Erreichen des Ausgangszustandes oder zum Übergang in Schläfrigkeitsstadien, die von physiologischen EEG-Zeichen des leichten Spontanschlafes nicht unterscheidbar sind.

Als Abflutzeit (emergence-time) bezeichnen wir die Zeit vom Ende der narkotischen Wirkung bis zum Ende der Wirkung. Der Eintritt der normalen EEG-Funktion ist weitgehend identisch mit dem klinischen Begriff der Restitution (recovery).

6. Statistik

Die Ergebnisse der visuellen EEG-Auswertung wurden in Vigilo-Somnogrammen graphisch dargestellt. Von ihnen wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen oder Streuungen und die Signifikanzen nach Student berechnet. Die Signifikanzschwellen wurden von einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 5\%$ und von den jeweiligen Freiheitsgraden abhängig gemacht.

Folgende Formeln lagen der Berechnung zu Grunde:

Standardabweichung:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Signifikanz:

$$T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1+n_2-2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

IV. ERGEBNISSE

1. EEG-Beurteilung

a) Thiopental (Abb. 1)

Nach der Ausgangsphase, die gewöhnlich durch Stadien der Wachheit (W) mit Wechsel der Vigilanz ($A_0 - A_1$) oder auch durch flüchtige, spontane leichte Schläfrigkeitsstadien (bis A_2) gekennzeichnet ist, erfolgt nach der Injektion von Thiopental (Dosis: 5 mg/kg Körpergewicht) sehr schnell der Übergang in tiefe Schlafstadien. In der zweiten Minute nach Injektionsbeginn wird in der Regel das Maximum der Wirkung (D_2) erreicht. Aus der verhältnismäßig geringen Streuung kann man auf eine gleichmäßige Anflutung schließen. Nach etwa 3 Minuten Schlaf (C_0 bis D_2) nimmt die Schlaftiefe allmählich ab und erreicht nach der 20. Minute das Ausgangsverhalten. Die breite Streuung in diesen Phasen spricht für eine unterschiedliche Abflutungsgeschwindigkeit von Thiopental. Ungefähr in der 80. Minute zeigt der Verlauf des Mittelwert-Hypnogramms wieder eine Zunahme von Vigilanzschwankungen und Schläfrigkeit (teilweise über A_2), die bis zum Ende des Versuchs anhalten. Auch hier findet man eine breite Streuung.

STUDIE IV

Mittelwerte der Schlaftiefen nach Thiopental

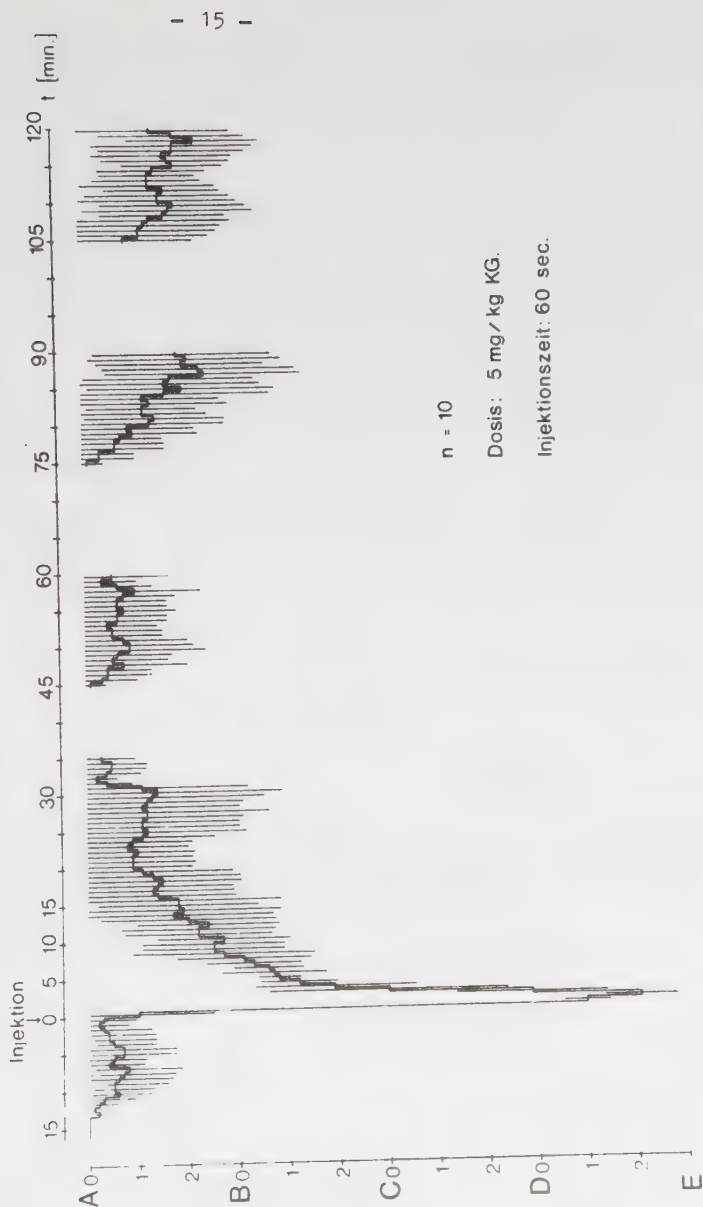


Abb. 1 : Graphische Darstellung des Mittelwert-Vigilo-Somnogramms von 10 Versuchspersonen mit Standardabweichungen nach Thiopental

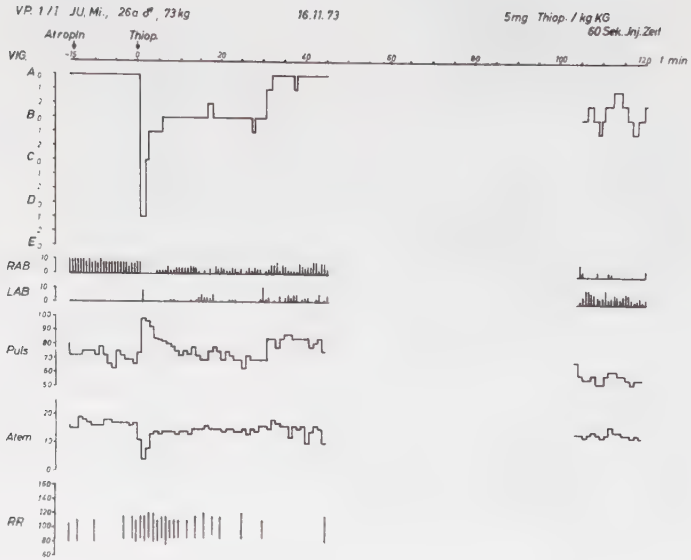


Abb. 2: Graphische Darstellung des Vigilo-Somnogramms, der raschen und langsamen Augenbewegungen, der Pulsfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdrucks von einer einzelnen Versuchsperson nach Thiopental

VP 2/3 SCHÄ. We., 27♂, 71 kg

12.12.73

5.0mg/kg Thiopental
60 sec. Inj. Zeit

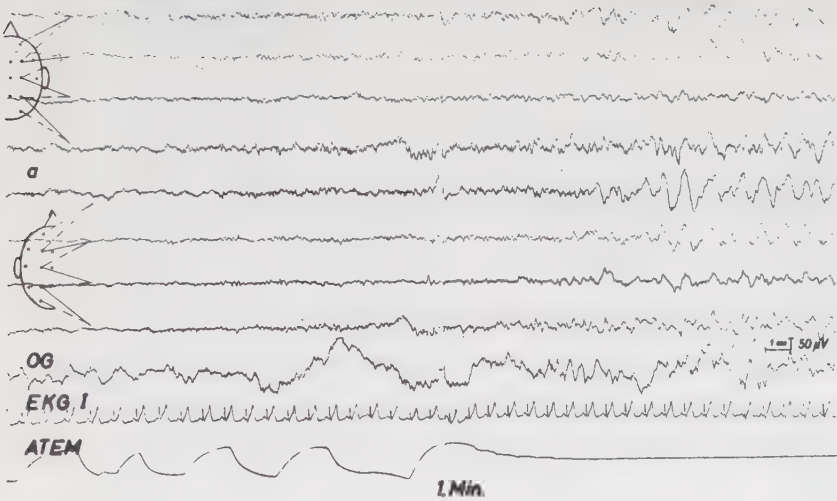


Abb. 3 a

VP 2/3 SCHÄ. We., 27♂, 71 kg

12.12.73

5.0mg/kg Thiopental
60 sec. Inj. Zeit

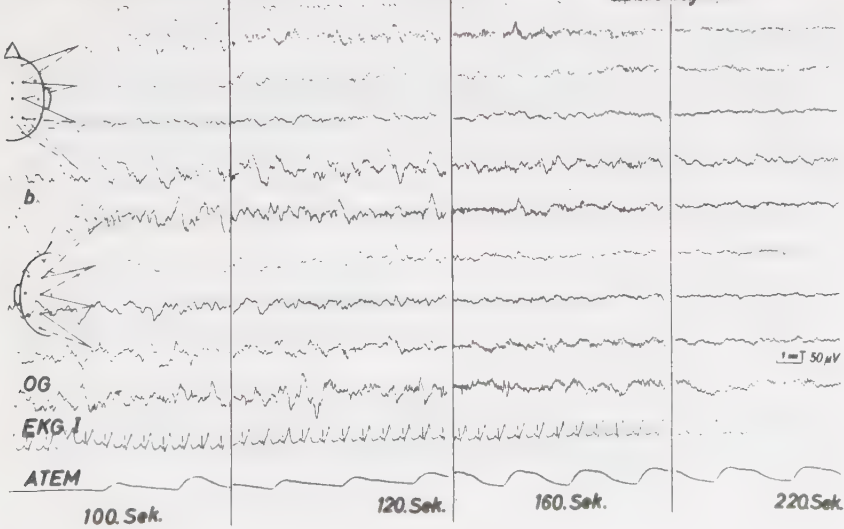


Abb. 3 b

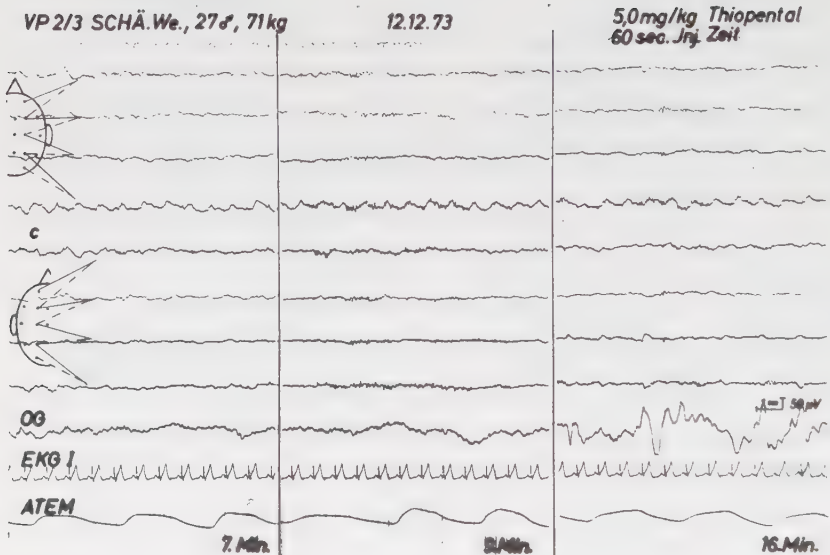


Abb. 3 c

Abb. 3 a-c: Ausschnitte aus dem EEG einer Versuchsperson während der Thiopental-Narkose

Legende:

Abb. 3 a: Normales Ausgangsverhalten mit Alpha-Tätigkeit. Von der 50. - 60. Sekunde der Thiopentalinjektion Induktionsstadium mit niedriger, rascher Tätigkeit. Anschließend Übergang in hohe, langsame Tätigkeit entsprechend einem mittleren Narkose-Stadium. Apnoe von 12 Sekunden Dauer.

Abb. 3 b: Ausklingende Thiopentalnarkose, Abnahme der hohen, langsamen Tätigkeit. In der 160. Sekunde Fortbestand diffuser, rascher Tätigkeit.

Abb. 3 c: Ausklingende Thiopentalnarkose mit Wechsel von niedriger Theta-Tätigkeit, zeitweilig reaktivierter Alpha-Tätigkeit und diffuser, rascher Tätigkeit.

b) Etomidate (Abb. 4)

Bei der Applikation von Etomidate (Dosis: 0,3 mg/kg Körpergewicht) wird das Wirkungsmaximum (zwischen D₂ und E) sehr schnell (in der 2. Minute nach Injektionsbeginn) erreicht. Die Anflutgeschwindigkeit zeigt größere Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchspersonen als bei Thiopental, was in einer größeren Streuung zum Ausdruck kommt. Die Zeitdauer der narkotischen Wirkung geht bei Etomidate über 6 Minuten hinaus, außerdem ist während dieser Phase nur eine geringe Streuung zu erkennen, was auf einen gleichmäßig tiefen Schlaf bei allen Versuchspersonen hinweist. Das Ausgangsverhalten wird verhältnismäßig rasch (ungefähr in der 15. Minute) erreicht und hält dann bis über die erste Versuchsstunde an. In der zweiten Stunde nach der Injektion gibt es wieder leichte Vigilanzschwankungen und Schläfrigkeitsstadien, die aber nicht über A₂ hinausgehen. Die breite Streuung in diesem Bereich deutet auf große individuelle Unterschiede hin.

Anmerkung: Da eine Versuchsperson aus Versehen von Etomidate eine um 15 % zu hohe Dosis erhalten hatte und bei ihr ein abnormes EEG festgestellt wurde, hatten wir beim Auswerten auf ihre Ergebnisse verzichtet (n=9 bei Etomidate!).

STUDIE IV

Mittelwerte der Schattiefen nach Etomidate

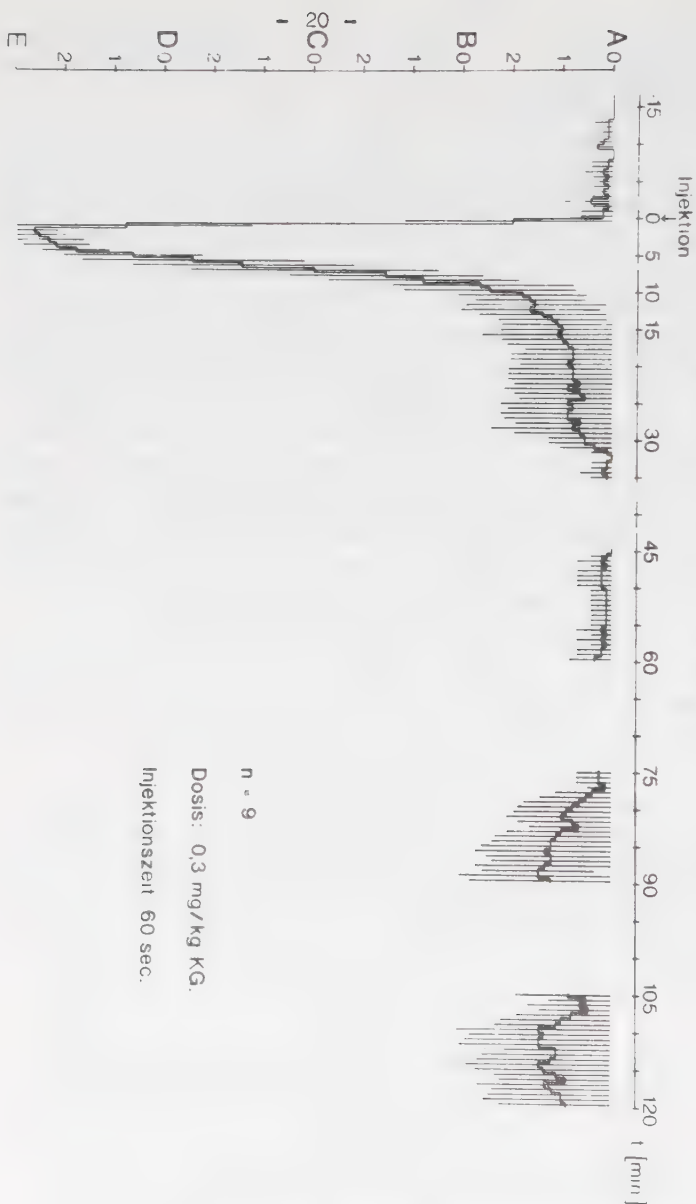


Abb. 4 : Graphische Darstellung des Mittelwert-Vigilo-Somnogramms von 9 Versuchspersonen mit Standardabweichung nach Etomidate

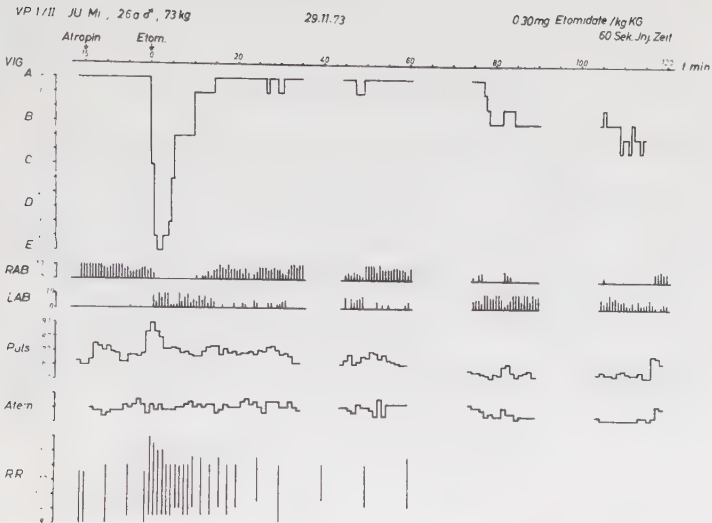
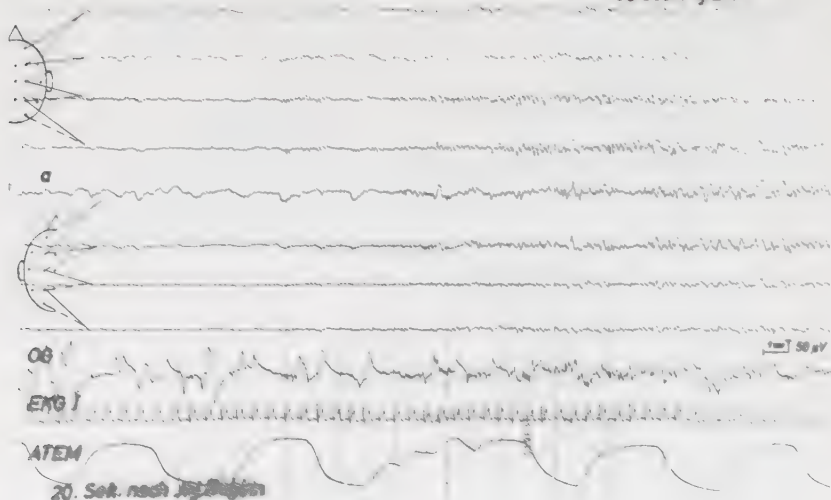


Abb. 5 : Graphische Darstellung des Vigilo-Somnogramms, der raschen und langsamen Augenbewegungen, der Pulsfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdrucks von einer einzelnen Versuchsperson nach Etomidate

VP 3/3 MA.Mi, 25♂, 58 kg

20.12.73

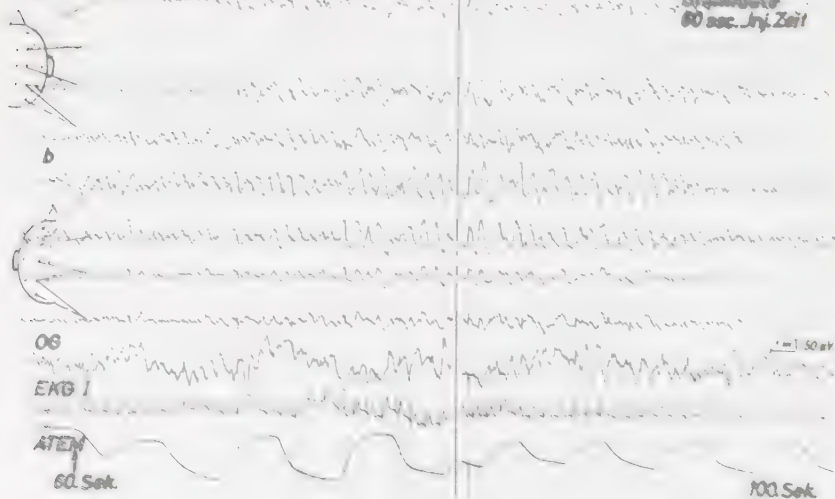
0,30mg/kg Etomidate
60 sec. Inj. Zeit



VP 3/3 MA.Mi, 25♂, 58 kg

20.12.73

0,30mg/kg
Etomidate
60 sec. Inj. Zeit



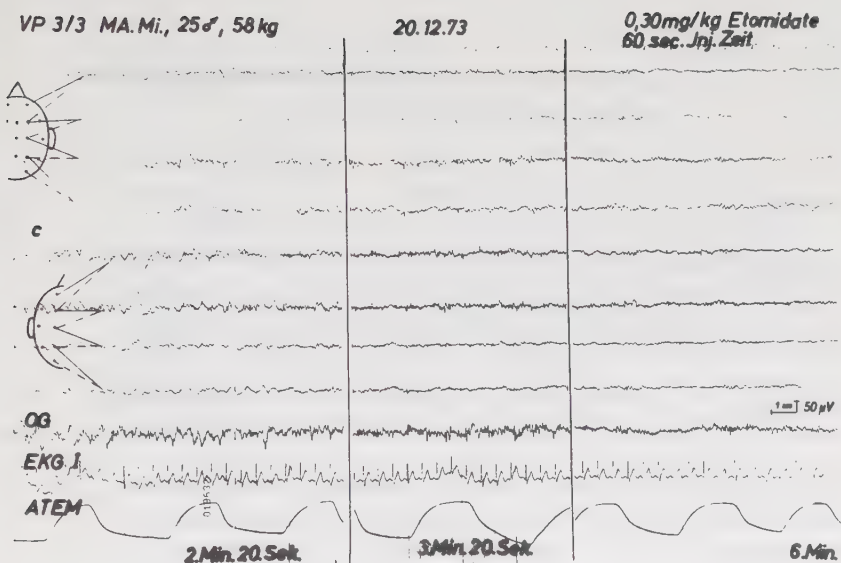


Abb. 6 c

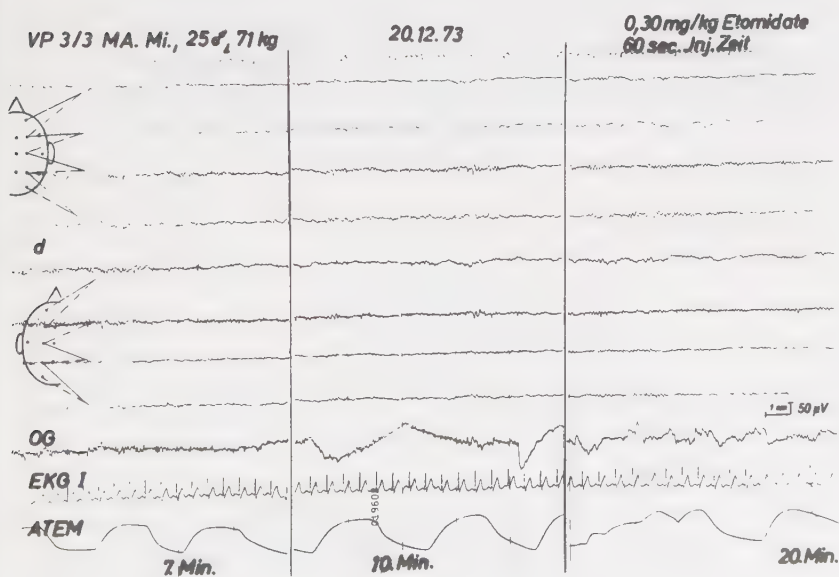


Abb. 6 d

Abb. 6 a-d: Ausschnitte aus dem EEG einer Versuchsperson während der Etomidate Narkose

Legende:

Abb. 6a: Normales Ausgangsverhalten, 30 Sekunden nach Injektionsbeginn höhere 9/sec-Tätigkeit, 40 Sekunden nach Injektionsbeginn diffuse 3 und 6-7/sec-Tätigkeit.

Abb. 6b: 60 Sekunden nach Injektionsbeginn leichte bis mittlere Narkosestadien mit diffuser Deltatätigkeit.

Abb. 6c: Ausklingende Etomidate Narkose, Rückbildung der Deltatätigkeit, weiterbestehend diffuse, rasche Tätigkeit.

Abb. 6d: Rückkehr zum Ausgangsverhalten mit wechselnder 9-10/sec-Tätigkeit.

c) RO 5-4200 (Abb. 7)

Nach der Injektion dieses Hypnotikums setzt die Wirkung rasch ein. Gegen Ende der 3. Minute wird das Wirkungsmaximum erreicht, doch ist die Schlaf-tiefe geringer als bei den beiden anderen Mitteln (C_0). Beim Anfluten ergibt sich eine sehr breite Streuung. Sie ist auch während des folgenden Zeit-raums bis zur 35. Minute, in dem ein Schläfrigkeits-stadium (um B_2) beibehalten wird, groß. Der Verlauf des Mittelwert-Hypnogramms über die zweite Stunde des Versuchs zeigt, daß sich die mittlere Schlaf-tiefe dort im Bereich der Schläfrigkeit (zwischen A_2 und B_1) bewegt und auch bei Ende des Versuchs das Ausgangsverhalten nicht erreicht. Die Streuung ist auch hier groß, erreicht aber nicht A_0 , was be-sagt, daß zwar die Schlaf-tiefen bei den einzelnen Probanden gegen Ende des Versuchs unterschiedlich tief waren, daß aber keiner die Wachheit des Aus-gangsverhaltens annähernd erreichte. Dies zeigt sich auch darin, daß die meisten Versuchspersonen anschließend das Bedürfnis hatten, noch einige Zeit auf der Liege weiterzuschlafen.

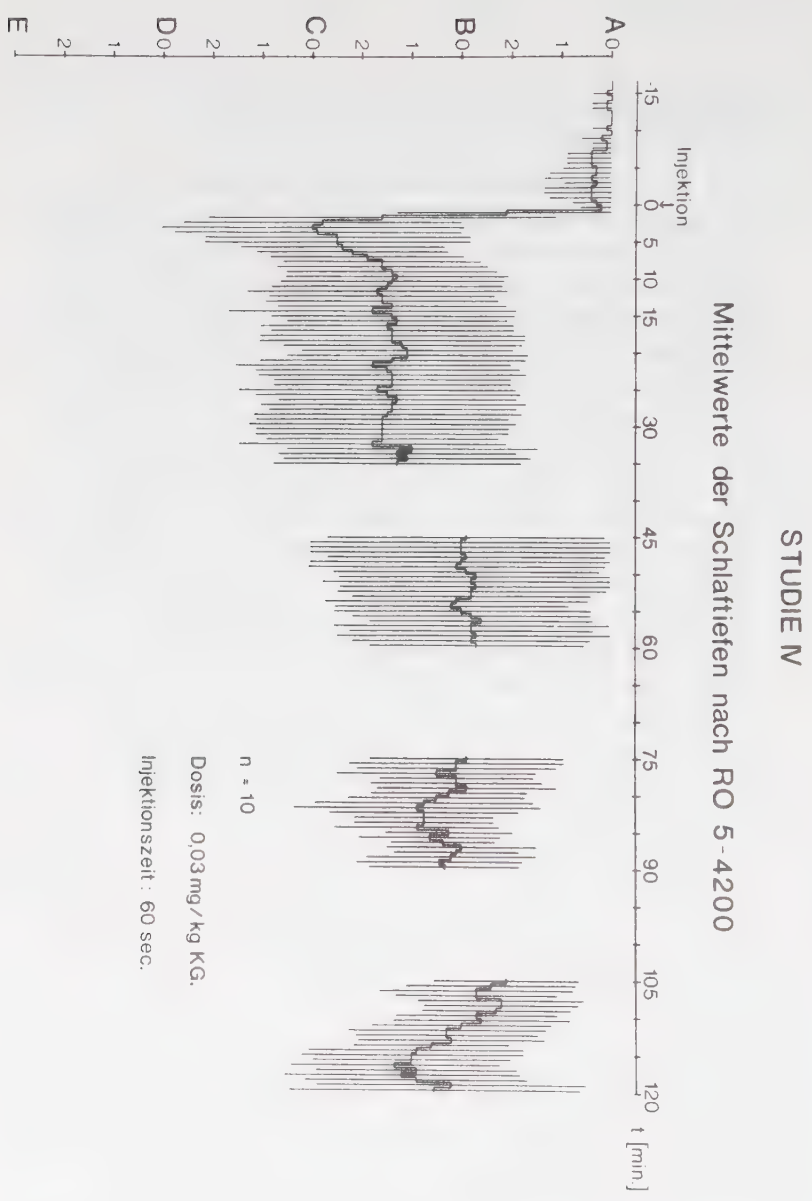


Abb. 7 : Graphische Darstellung des Mittelwert-Vigilo-Sonnogramms von 10 Versuchspersonen mit Standardabweichung nach RO 5-4200

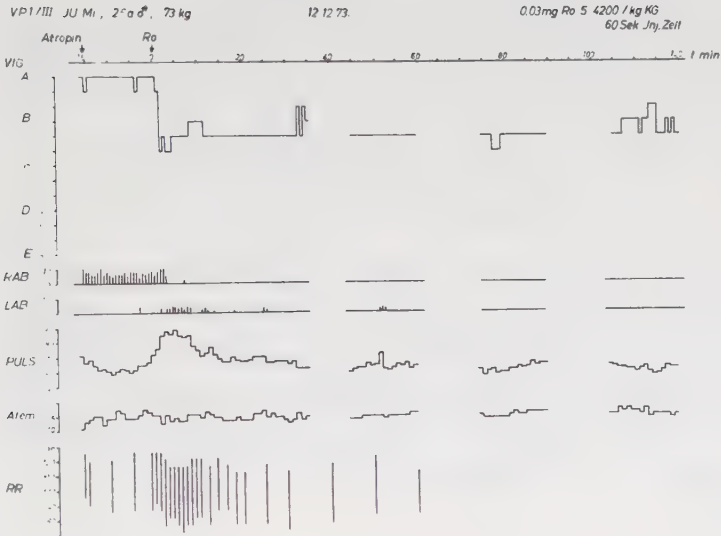


Abb. 8 : Graphische Darstellung des Vigilo-Somnogramms, der raschen und langsamen Augenbewegungen, der Pulsfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdrucks von einer einzelnen Versuchsperson nach RO 5-4200

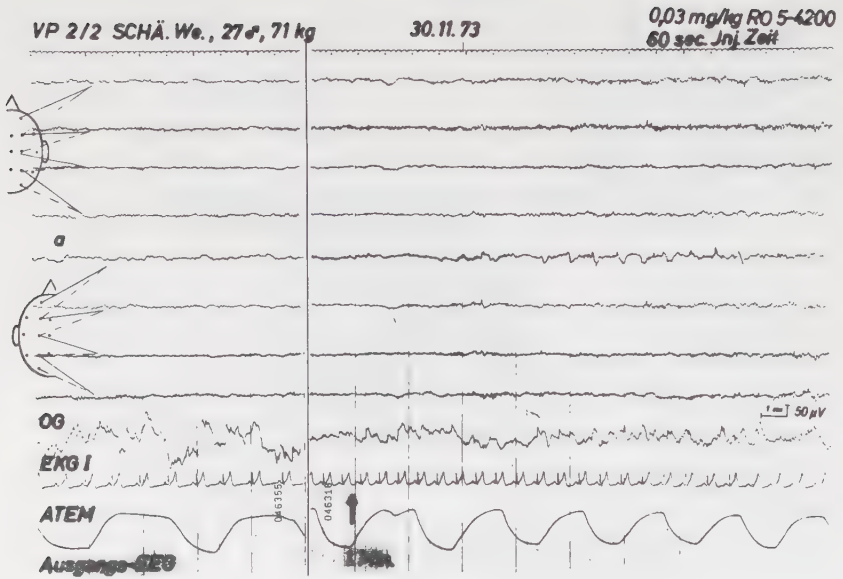


Abb. 9 a

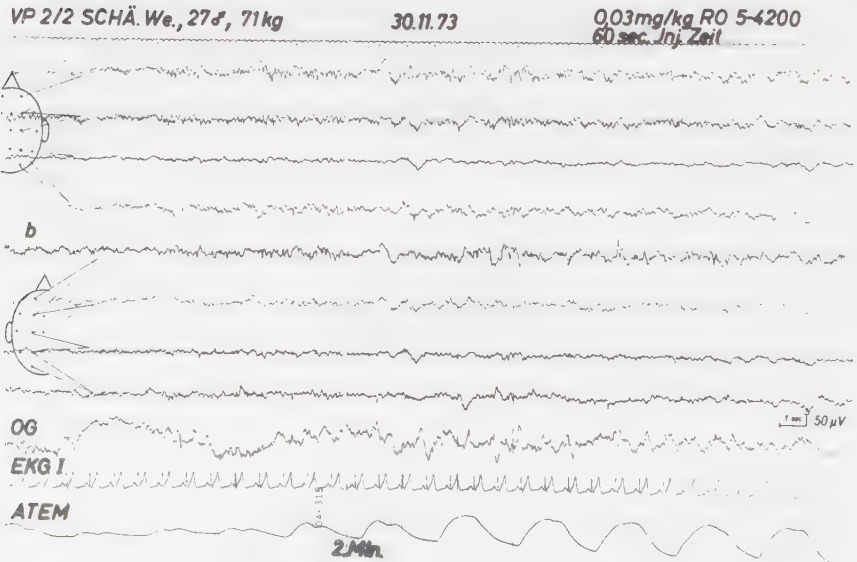


Abb. 9 b

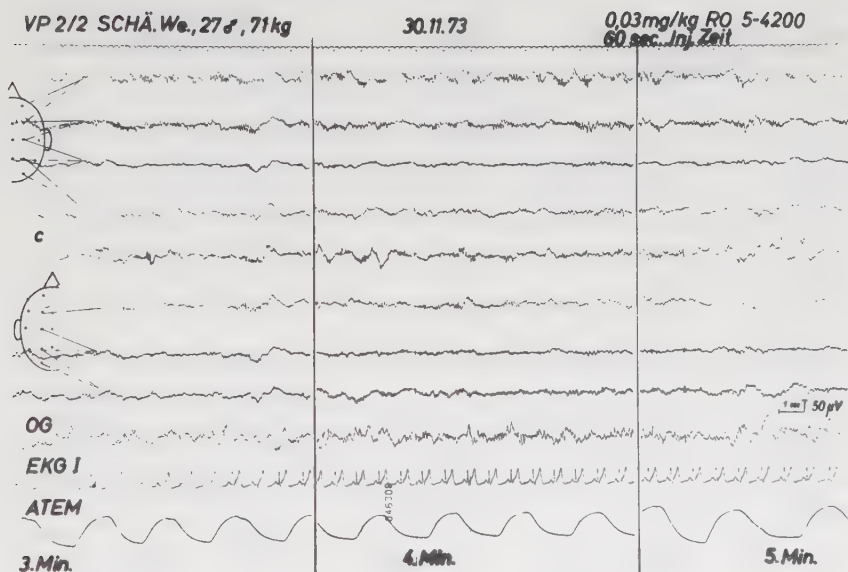


Abb. 9 c

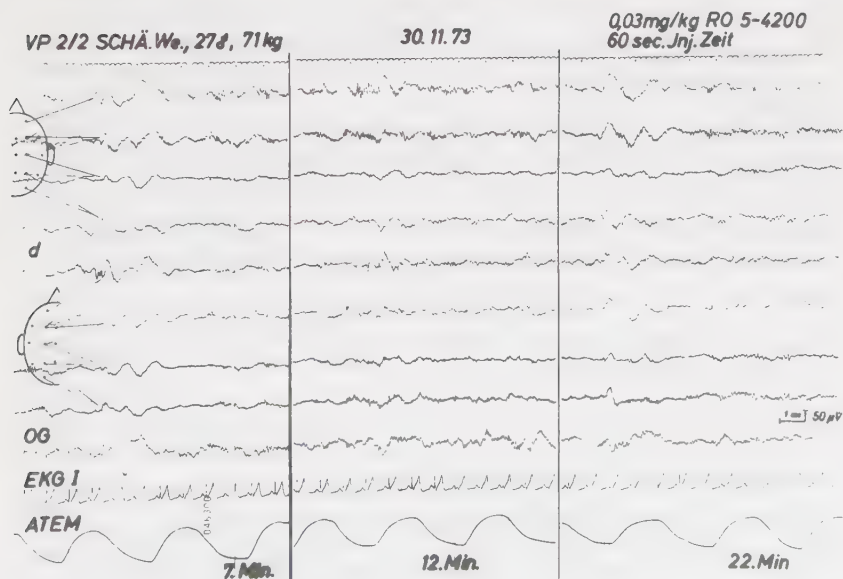


Abb. 9 d

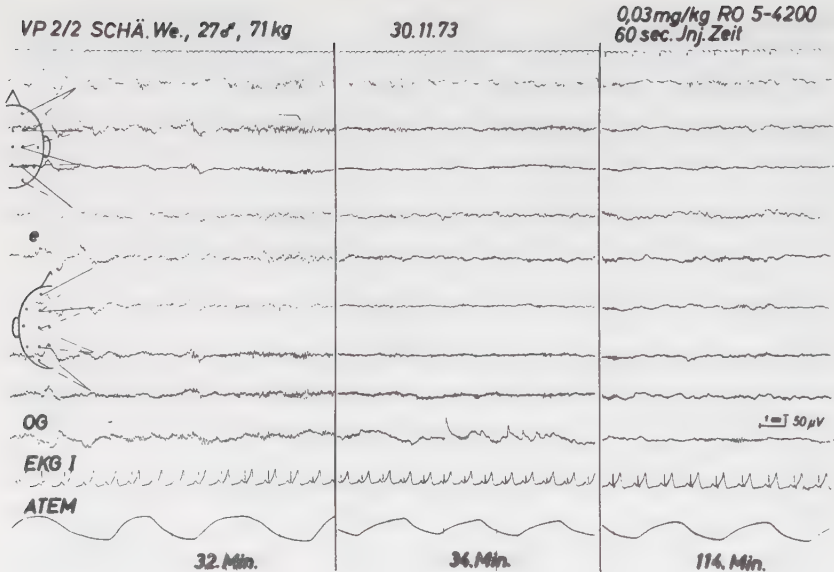


Abb. 9 e

Abb. 9 a-e: Ausschnitte aus dem EEG einer Versuchsperson während der RO 5-4200-Narkose (Beispiel 1)

Legende

Abb. 9a: 60 Sekunden nach Injektion von RO 5-4200 diffuse, rasche Tätigkeit mit unterlagerten Thetawellen.

Abb. 9b: In der 2. Minute nach Injektion höhere 6-7/sec. Tätigkeit mit unterlagerten 2/sec-Serien. Vorübergehende Atemdepression von 10 Sekunden Dauer.

Abb. 9c: Diffuse, rasche Tätigkeit mit Perioden von unterlagerten 1-2/sec-Wellen .

Abb. 9d: Weiterbestehend diffuse, rasche Tätigkeit mit periodisch wechselnden unterlagerten 1-2/sec-Serien. Einzelne K-Komplex-ähnliche steile Wellen (7. Minute).

Abb. 9e: Weiterbestehend diffuse, rasche Tätigkeit bis zur 114. Minute, Abnahme der unterlagerten 1-2/sec-Serien.

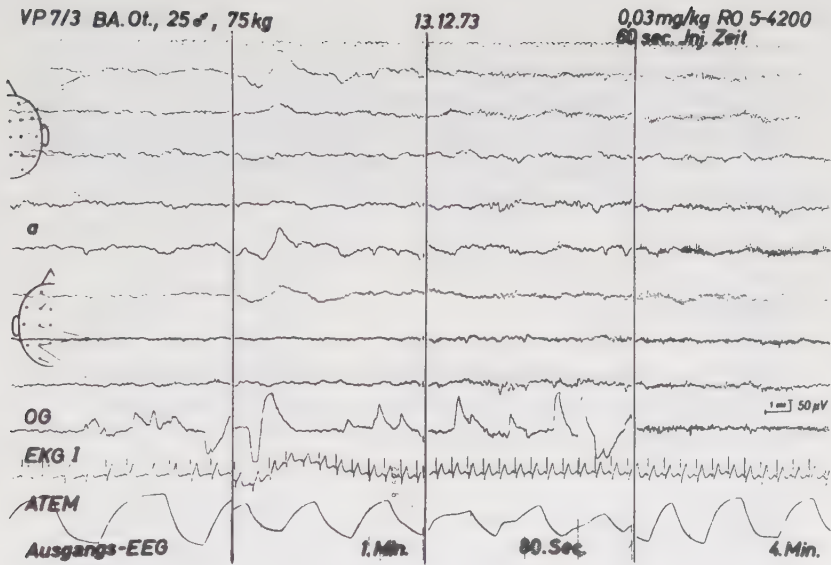


Abb. 10 a

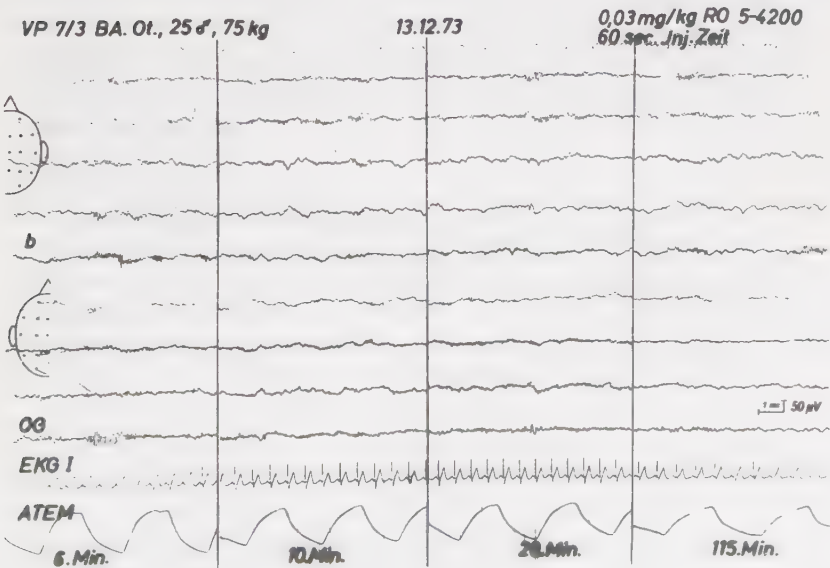


Abb. 10 b

Abb. 10a-b: Ausschnitte aus dem EEG einer Versuchsperson
während der RO 5-4200-Narkose (Beispiel 2)

Legende:

Abb. 10 a: Nach 60 Sekunden dauernder Injektion von
RO 5-4200 unregelmäßige 7-8/sec-Tätigkeit, anschlies-
send diffuse, rasche Tätigkeit.

Abb. 10 b: Weiterbestehend diffuse, rasche Tätigkeit
mit unterlagerten Thetawellen, bis zur 115. Minute lang-
sam abnehmend.

d) Signifikanz

Die vergleichende Signifikanzberechnung zwischen Thiopental und Etomidate ergab, daß der Narkoseschlaf von der 3. bis zur 7. Minute nach der Injektion nach Etomidate signifikant tiefer war.

Folgende Werte (T) wurden errechnet (im 40-Sek.-Intervall):

2. Min. T = 1,916

T = 4,946

T = 6,394

4. Min. T = 10,633

T = 19,359

T = 12,516

6. Min. T = 5,883

T = 5,164

T = 3,179

8. Min. T = 1,902

Signifikanzschwelle bei
17 Freiheitsgraden : 2,110
(p = 5%)

Im späteren Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Indexwerte.

Im Vergleich zwischen Thiopental und RO 5-4200 und zwischen Etomidate und RO 5-4200 erwies sich die Schlaftiefe nach RO 5-4200 während der narkotischen Wirkungsdauer von Thiopental und Etomidate als geringer, jedoch nach dem Ende der narkotischen Wirkung bis zum Ende des Versuchs als signifikant größer.

e) Wirkungszeiten

Die in den Vigilo-Somnogrammen gefundenen Ergebnisse werden durch die graphische Darstellung der Wirkungszeiten (Abb. 11) verdeutlicht. Bei RO 5-4200 sind Latenzzeit und Beginn der narkotischen Wirkung im Vergleich zu Thiopental etwas verzögert, die Dauer der narkotischen Wirkung und die gesamte Wirkungsdauer (bei einigen Probanden ist bei Beendigung des Versuchs das Ende der Wirkung noch nicht erreicht) sind signifikant länger (Tab. 3). Man erkennt aus der Darstellung deutlich, daß die narkotische Wirkung nach Etomidate (mit über 4 Minuten) länger anhält als nach Thiopental (mit nur über 1 Minute), obwohl das Wirkungsende bei Etomidate früher eintritt.

STUDIE IV

Mittelwerte der Wirkungszeiten von

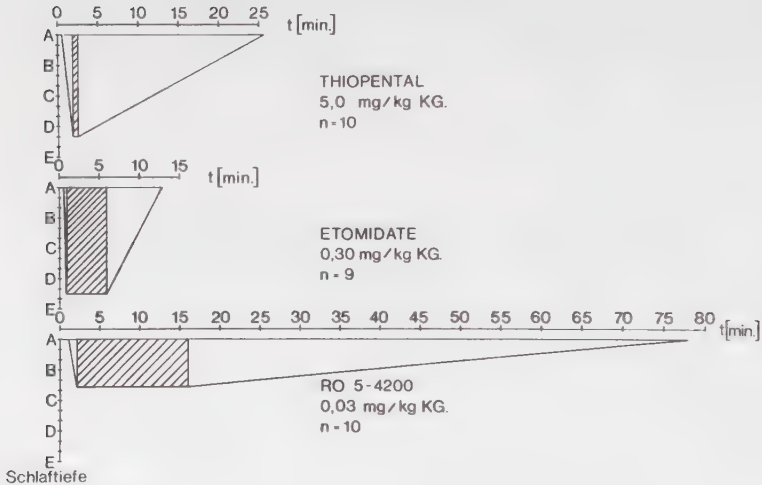


Abb. 11: Vergleichende schematische Darstellung der Mittelwerte der Wirkungszeiten

- Latenzzeit
- Zeitspanne bis zum Eintritt der narkotischen Wirkung (=Anflutzeit)
- Zeitspanne der narkotischen Wirkung
- Abflutzeit

Tab. 3

Signifikanzberechnung der Wirkungszeiten (nach Student)

	RO 5-4200 zu Thiopental	RO 5-4200 zu Etomidate	Thiopental zu Etomidate
Latenzzeit	1,984	2,080	0,596
Beginn der nar- kotischen Wirkung	1,864	2,277	2,248
Ende der narko- tischen Wirkung	2,953	2,300	-7,371
Wirkungsende	3,410	4,575	1,466

Signifikanzschwellen
für T nach Student bei
einer Irrtumswahrschein-
lichkeit von $p = 5\%$

Freiheitsgrade:
16 = 2,120
17 = 2,110
18 = 2,101

f) Besondere Graphoelemente

Aus Tab. 4, in der die Indexwerte für K-Komplexe, Vertex-Wellen und andere Graphoelemente bei den einzelnen Versuchspersonen angegeben sind, läßt sich die Häufigkeit dieser besonderen Graphoelemente in bestimmten Zeitspannen ablesen. Als erster Abschnitt gilt die Zeit von der Injektion bis zur ersten Pause (35 Minuten). Die Zahlen beziehen sich auf die absolute Häufigkeit der Vertex-Wellen und K-Komplexe, die Indexwerte der Sigma-Spindeln, der Serien von Rho-(Lamdoid-)Wellen und Theta-bzw. Delta-Gruppen. Da in der Etomidate-Serie eine Versuchsperson ausfiel, mußten wegen der absoluten Zahlenangabe die Werte dieses Probanden auch aus den anderen beiden Versuchsreihen entfernt werden. Bei der Darstellung der besonderen Graphoelemente wurde also von $n = 9$ Versuchspersonen ausgegangen.

Aus der Säulendarstellung (Abb. 12) ist zu erkennen, daß die niedrigsten Werte bei Etomidate zu verzeichnen waren. Bei den Sigma-Spindeln fällt auf, daß ihre Gesamtzahl nach Etomidate sehr wenig, nach Thiopental etwas mehr, aber nach RO 5-4200 um vieles Größer ist als im ersten Abschnitt. Auch K-Komplexe, Vertex-Wellen, θ - und δ -Gruppen kommen in der Spätphase der RO 5-4200-Narkose noch gehäuft vor. Diese Unterschiede bringen klar zum Ausdruck, daß nach RO-5-4200 über den ersten Untersuchungsabschnitt (0. - 35. Min.) hinaus noch lange anhaltende leichte Schlafstadien bestanden.

Tab. 4

Besondere Graphoelemente:

a) Thiopental

erster Abschnitt (0.-35.Min.)						insgesamt (0.-120.Min.)					
	V	K	G	g	d/d	V	K	G	g	d/d	
Vp 1	4	1/1W	198	43	0	8	1/1W	201	56	0	
Vp.2	0	8	98	0	4	0	8	98	0	4	
Vp 3	1	0	185	0	0	1	0	188	1	16	
Vp 4	0	3	153	0	15d	0	4/1W	157	10	15d	
Vp 5	0	0	156	0	0	1	4	166	17	0	
Vp 6	0	0	106	6	0	0	0	106	6	0	
Vp 7	5	3	269	0	0	19	6	417	11	0	
Vp 8	5	1	110	0	0	5	1	110	0	0	
Vp10	0	0	333	45	0	2	11	419	98	0	
	15	16/1W	1608	88	4/15d	36	35/2W	1862	199	20/15d	

b) Etomidate

	V	K	G	g	d/d	V	K	G	g	d/d	
Vp 1	0	0	198	0	0	8	5	242	22	0	
Vp 2	0	1	110	0	1	0	1	110	5	5	
Vp 3	0	0	95	0	1	2	0	102	2	7	
Vp 4	0	0	45	0	0	0	0	45	0	0	
Vp 5	0	0	61	0	0	0	0	61	0	0	
Vp 6	0	0	36	0	8d	0	0	37	0	8d	
Vp 7	0	0	131	0	0	4	0	133	12	0	
Vp 8	0	0	125	0	0	0	0	125	0	0	
Vp10	0	8	239	1	0	0	12	249	6	0	
	0	9	1040	1	2/8d	14	18	1104	47	12/8d	

c) RO 5-4200

	V	K	G	g	d/d	V	K	G	g	d/d	
Vp 1	1	0	413	0	0	5	9	863	22	0	
Vp 2	0	4	273	0	0	4	33	584	0	9	
Vp 3	4	6	419	0	5	11	11	862	0	5	
Vp 4	0	0	258	0	45d	2	13	640	0	78d	
Vp 5	0	0	138	0	0	0	6/1W	168	0	0	
Vp 6	0	1	335	3	0	0	3	601	7	0	
Vp 7	0	0	220	0	0	4	1	373	0	12	
Vp 8	0	0	242	0	0	0	0	246	30	0	
Vp10	0	0	345	0	7	0	3	662	44	12	
	5	11	2643	3	12/45d	26	79/1W	4999	103	38/78d	

STUDIE IV

Häufigkeit der besonderen

Graphoelemente

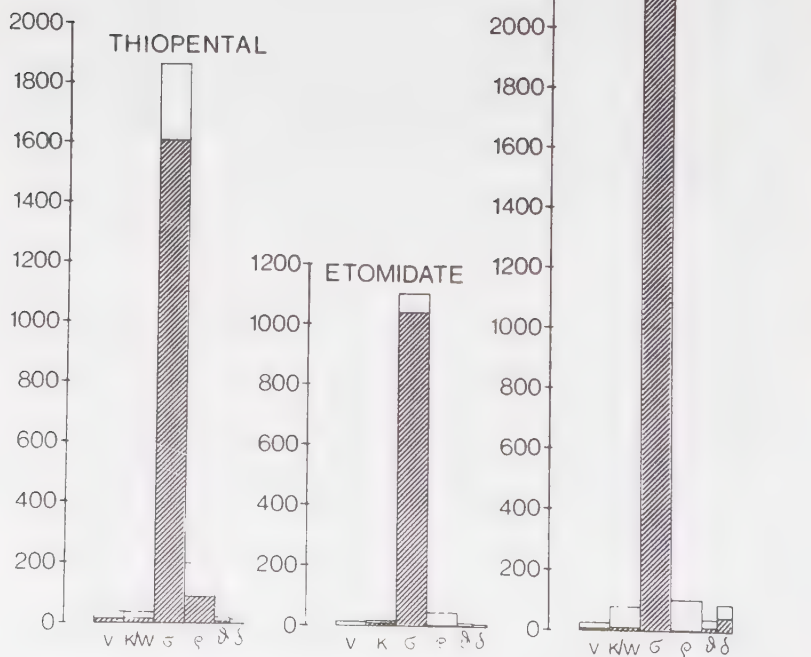


Abb. 12: Graphische Darstellung der Häufigkeit besonderer Graphoelemente

ganze Säule: insgesamt (0. - 120. Minute)

schraffierter Teil: erster Versuchsab-

schnitt (0. - 35. Minute)

g) Okulogramm

Es wurden die raschen (RAB) und die langsamen (LAB) Augenbewegungen, die auf einem Kanal des EEG-Schreibers aufgezeichnet wurden, nach der Häufigkeit ihres Auftretens in allen aufeinanderfolgenden 40-Sek.-Epochen dargestellt. Waren sie während einer ganzen Epoche zu beobachten (100%), so wurde dies durch die Indexzahl 10 ausgedrückt, waren keine festzustellen (0%), galt die Indexzahl 0 (dazwischenliegende Werte analog).

Im Wachzustand treten rasche Augenbewegungen häufig auf und sind ein Ausdruck der motorischen Aktivität. Allerdings sind willkürliche und unwillkürliche Bulbusbewegungen bei geschlossenen Lidern von einem schnellen Öffnen und Schließen der Augen und von unwillkürlichen Lidschlägen gewöhnlich nicht unterscheidbar. In tieferen Narkosestadien erlöschen die raschen Augenbewegungen (RAB) völlig.

Wie aus Abb. 14 zu ersehen ist, dauert das völlige Sistieren der raschen Augenbewegungen nach Etomidate am längsten, was dem langen Tiefschlafstadium entspricht. Nach RO 5-4200 (Abb. 15) sinken die raschen Augenbewegungen nirgends auf Null, die motorische Aktivität war also nicht völlig ausgeschaltet.

Das schnelle Ansteigen der RAB-Indices nach dem Ende der narkotischen Wirkung von Etomidate zeigt die rasche Abflutung der Substanz und damit eine rasche Rückkehr zum Wachzustand, die bei Thiopental (Abb. 13) verzögert ist. Außerdem ist bei Thiopental zu beobachten, daß die raschen Augenbewegungen gegen Ende des Versuchs wieder weniger werden, was einer Nachschlafphase entspricht. Die RAB-Indexkurve nach RO 5-4200 ändert sich während der gesamten Versuchsdauer nicht nennenswert: die Versuchspersonen befanden sich in einem langdauernden Schläfrigkeits- oder leichtem Schlafzustand.

Die langsamen pendelförmigen Bulbusbewegungen (LAB) erlöschen auch in tiefen Schlafstadien, verhalten sich bei Schläfrigkeit und leichtem Schlaf aber reziprok zu den raschen Augenbewegungen.

Obwohl nach Etomidate tiefe Schlafstadien erreicht werden, bleiben die langsamen Augenbewegungen erhalten. Dagegen sind ihre Mittelwerte nach RO 5-4200 längere Zeit (bis zur ersten Pause) gering und steigen auch im weiteren Versuchsverlauf nicht bemerkenswert an, was einen relaxierenden Effekt erwägen läßt.

STUDIE IV

Mittelwerte der raschen und langsamen Augenbewegungen nach Thiopental

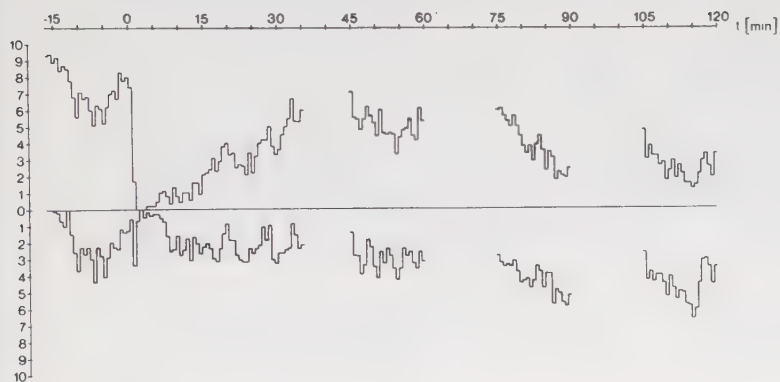


Abb. 13

STUDIE IV

Mittelwerte der raschen und langsamen Augenbewegungen nach Etomidate

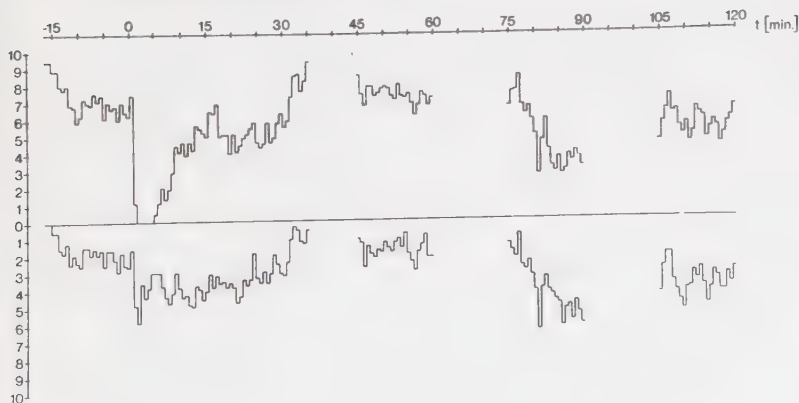


Abb. 14

STUDIE IV

Mittelwerte der raschen und langsamen Augenbewegungen nach RO 5-4200

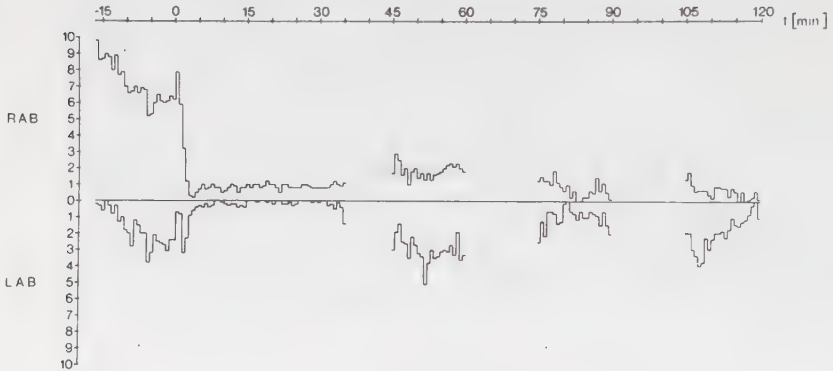


Abb. 15

Abb. 13 - 15: Graphische Darstellung der Mittelwerte
der raschen (RAB) und der langsamen (LAB)
Augenbewegungen

2. Atmung

Über einen Kanal des EEG-Gerätes wurden die Atembewegungen mitregistriert. So konnte die Frequenz der Atemzüge ausgezählt werden. Abb. 16 zeigt die Mittelwerte der Atemfrequenzen.

Nach Thiopental war kurze Zeit nach der Injektion bei allen Probanden eine Apnoe feststellbar. Die längste Apnoe hielt 54 Sekunden an. Es bedurfte jedoch keiner aktiven Beatmung. Im Mittel sank die Atemfrequenz dadurch auf ca. 7 Atemzüge/min. ab. Nach der Apnoe stieg sie für ca. 10 Minuten an, um dann wieder in den Normbereich zurückzukehren.

Nach der Injektion von Etomidate ist ein Ansteigen der Atemfrequenz zu beobachten, das doppelt so lange andauert wie nach Thiopental.

Nach der Injektion von RO 5-4200 steigt die Frequenz ebenfalls an und bleibt während des ganzen Versuchs erhöht.

Die allgemein erhöhte Atemfrequenz nach der 75. Minute dürfte auf die psychische und motorische Spannungszunahme bei den neurologischen Untersuchungen in der vorhergehenden Pause zurückzuführen sein.

Für die erste Versuchsstunde wurden die Signifikanzen der Frequenzänderung berechnet (nach Student). Zu diesem Zweck wurden die Mittelwerte der 15 Minuten vor der Injektion gemittelt, um einen von Spontanschwankungen weitgehend freien Ruhewert zu erhalten.

Es zeigte sich dabei (Abb. 17), daß nach Thiopentalinjektion die Atemfrequenz in der 8. Minute signifikant über den Ruhewert erhöht ist. Viel deutlicher ausgeprägt ist die Abweichung bei Etomidate, wo die Frequenzsteigerung eine Signifikanz von der 4. bis zur 12. Minute post injectionem aufweist (10. Minute: $T = 5,400$). Im Kurvenverlauf von RO 5-4200 ist eine gesteigerte Atemfrequenz nach der Injektion während der ganzen Stunde zu verfolgen. Sie kehrt nicht mehr zum Ruhewert zurück, was auch die Signifikanzdarstellung beweist.

STUDIE IV

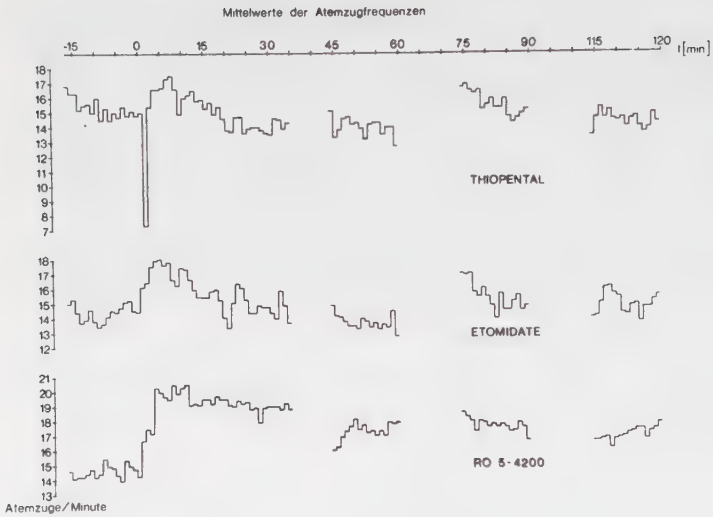


Abb. 16: Graphische Darstellung der Mittelwerte
der Atemfrequenzen

STUDIE IV

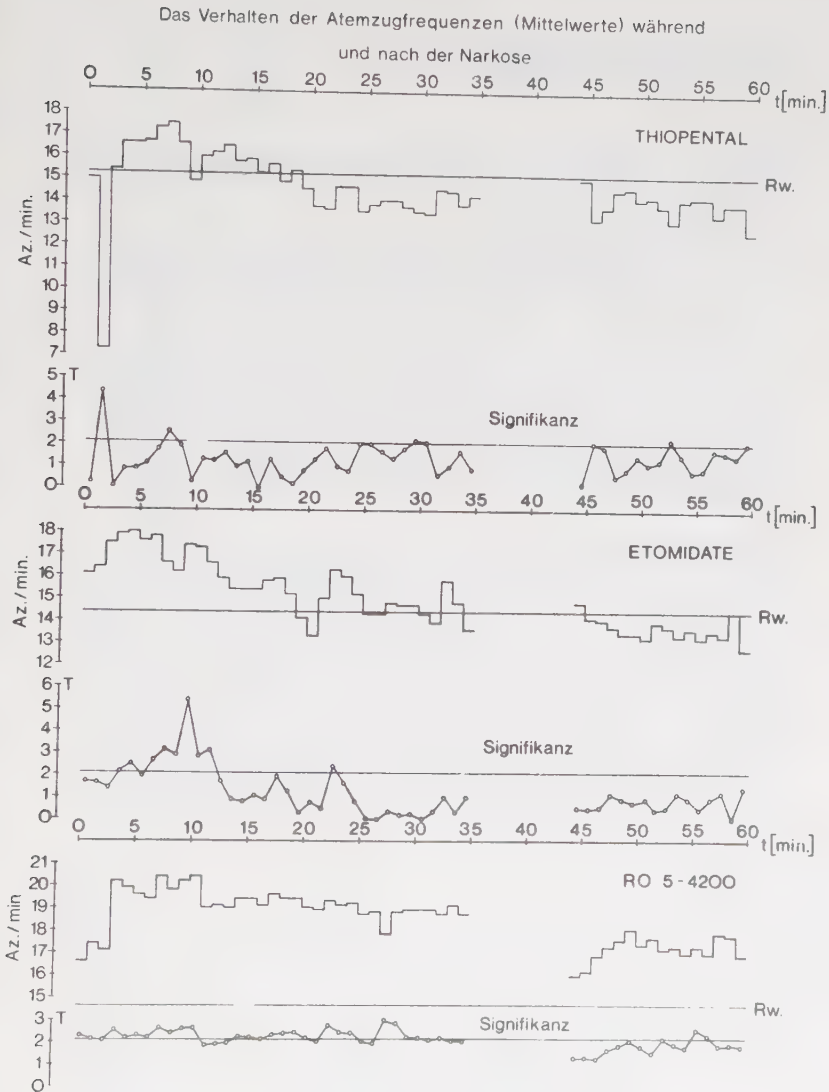


Abb. 17: Mittelwerte der Atemfrequenzen während der ersten Versuchsstunde und ihre Signifikanz gegenüber dem Ruhewert (Rw.)

3. Objektivierbare Symptome

Aus Tab. 5 sind die objektivierbaren Symptome während der Versuche ablesbar.

Bei den Thiopentalnarkosen kam es in allen Fällen zu einer Apnoe. Die längste Apnoe dauerte 54 Sekunden, es brauchte nicht eingegriffen zu werden.

In drei Fällen kam es während der Narkose mit Etomidate zu tonischer Spannungszunahme der Extremitätenmuskulatur in Form von "Schüttelfrost" mit Myokloni an allen Extremitäten, in einem Fall nur zu Muskelzuckungen der Hände.

Fünf Versuchspersonen konnten sich nach Beendigung des Versuchs mit RO 5-4200 nicht daran erinnern, daß bei ihnen nach der 60. Minute die neurologischen Elementarbefunde erhoben worden waren. Drei Probanden berichteten später, daß sie am Nachmittag des Versuchstages Gedächtnisausfälle für einzelne Zeitabschnitte hatten, d.h. sie konnten sich nur an einzelne Fragmente der Ereignisse in ihrem weiteren Tagesablauf erinnern (anterograde Amnesien).

Tab. 5

Objektivierbare Symptome während des Versuchs:

	Thiopental n = 10		Etomidate n = 9		RO 5-4200 n = 10	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Blässe	0	10	0	9	0	10
Rötung an der Inj.-Stelle	2	8	1	8	0	10
Zyanose	0	10	0	9	0	10
Myokloni	0	10	4	5	0	10
Frösteln	0	10	3	6	0	10
Schüttelfrost	0	10	3	6	0	10
Schwitzen	0	10	0	9	0	10
Gähnen	4	6	4	5	2	8
Apnoe	10	0	0	9	0	10

4. Neurologische Elementarbefunde

In Tab. 6 sind die neurologischen Elementarbefunde bei den Versuchspersonen vor dem Versuch und nach der 60. Minute aufgeführt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die allgemeine körperliche Verfassung nach der Etomidate Narkose am besten war. Die Versuchspersonen konnten danach ihrer Arbeit, bzw. ihrem Studium normal nachgehen und fühlten sich verkehrstüchtig (wenngleich sie sich verpflichtet hatten, kein Fahrzeug zu steuern). Bei vier Versuchspersonen war nach der Narkose der Patellarsehenenreflex gegenüber der Prüfung vor dem Versuch gesteigert.

Dagegen war das Befinden nach der Narkose mit RO 5-4200 schlecht. Die Probanden fühlten sich unsicher in ihren Bewegungen und waren noch den ganzen Tag benommen und leistungsunfähig.

Nach Thiopental war die körperliche Verfassung gut, bei den Versuchspersonen machte sich aber doch eine gewisse Unsicherheit bemerkbar.

5. Psychiatrische Elementarbefunde

Orientierung zur Person, zur Zeit und zum Ort waren in allen Fällen nach den Narkosen ungestört. Bei Thiopental und Etomidate waren die formalen Denkabläufe nachher immer normal, bei RO 5-4200 waren sie bei sechs Versuchspersonen verlangsamt.

Tab. 6

Neurologische Elementarbefunde:

Die neurologischen Elementarbefunde haben sich in den angegebenen Fällen leicht, in den mit * gekennzeichneten Fällen äußerst auffällig verschlechtert.

Befunde verändert bei:	Thiopental (n=10)		Etomidate (n=9)		RO 5-4200 (n=10)	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Romberg-Stehversuch	2	8	1	8	4	6
Arme gleich	2	8	2	7	1	9
Tremor	1	9	0	9	1	9
Exdiadochokinese						
Hände	0	10	0	9	0	10
Zunge	1	9	0	9	1	9
Seiltänzergang (Augen offen)	3	7	3	6	9 / 1*	0
Blindgang (Augen geschlossen)	9 / 1*	0	7 / 2*	0	3 / 7*	0
Nystagmus	4	6	1	8	5	5
Patellarsehnenreflex	2	8	+4+	5	3	7
Finger-Finger-Versuch	0	10	2	7	3 / 1*	6
Finger-Nase-Versuch	0	10	1	8	3 / 1*	6

Tab. 7
Fragen vor der Narkose:

	<u>Thiopental</u>	<u>Etomidate</u>	<u>RO 5-4200</u>
	n = 10	n = 9	n = 10
1) Wie fühlen Sie sich ?	f:2,n:6,m:2 ja nein 2 8	f:1,n:7,m:1 ja nein 4 5	f:1,n:9,m:0 ja nein 3 7
2) Haben Sie am Vorabend ausgiebig gegessen?			
3) Haben Sie am Vorabend Alkohol getrunken ?	6 4	6 3	5 5
4) Haben Sie am Vortag Medikamente genommen?	1 9	0 9	2 8
5) Haben Sie am Vortag Rauschmittel genommen?	0 10	0 9	0 10

Anmerkungen zu den Fragen :

ad 1) f = frisch, n = normal, m = matt

ad 3) es handelt sich um mäßigen Alkoholgenuß bis zu einer Menge von etwa 1 l Bier oder
1/4 l Wein

ad 4) bei Thiopental: Ein Proband hatte am Vorabend wegen Kopfschmerzen
3 Aspirin genommen.

bei RO 5-4200 : Eine Versuchsperson hatte Hustentropfen, eine andere Penicillin
eingenommen.

Tab. 8 a

Fragen nach der Narkose :

	<u>Thiopental</u>		<u>Etomidate</u>		<u>RO 5-4200</u>	
	n = 10		n = 9		n = 10	
1) Wie fühlen Sie sich im Vergleich zu vorher ?	f:2,g:4,m:4	ja nein	f:2,g:5,m:2	ja nein	f:0,g:2,m:8	ja nein
2) Haben Sie Kopfschmerzen ?	5	5	2	7	2	8
3) Haben Sie Schmerzen an der Injektionsstelle ?	1	9	1	8	3	7
4) Haben Sie sonstige Schmerzen ?	0	10	0	9	0	10
5) Haben Sie ein ungutes Gefühl im Magen ?	1	9	1	8	0	10
6) Ist Ihnen übel ?	0	10	1	8	0	10
7) Verspüren Sie einen Brechreiz ?	0	10	0	9	0	10
8) Haben Sie ein Kältegefühl an den Extremitäten ?	0	10	2	7	0	10
9) Haben Sie ein pelziges Gefühl ?	2	8	3	6	3	7
10) Stellen Sie Veränderungen fest beim						
a) Sehen ?	2	8	0	9	0	10
b) Hören ?	0	10	0	9	1	9
c) Riechen ?	0	10	0	9	0	10
d) Schmecken ?	0	10	0	9	0	10

Tab. 8 b

Fragen nach der Narkose (2. Teil) :

	<u>Thiopental</u>		<u>Etomidate</u>		<u>RO 5-4200</u>	
	n = 10		n = 9		n = 10	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
11) Haben Sie das Gefühl geschlafen zu haben ?	8	2	1	8	10	0
12) War das Einschlafen angenehm ?	9	1	9	0	10	0
schnell weggetreten ?	4		1		5	
langsam hinübergedämmert ?	4		0		5	
nicht bemerkt	2		8		0	
13) War das Erwachen angenehm ?	7	3	9	0	10	0
plötzlich (nach Weckreiz)	3		0		3	
langsam aufgetaucht	5		1		7	
nicht bemerkt	2		8		0	
14) Haben Sie geträumt ?	2	8	1	8	0	10
15) Hatten Sie erotische Vorstellungen ?	0	10	0	9	0	10

6. Fragenkatalog

Tab. 7 gibt Auskunft über die Verfassung der Versuchspersonen vor der Narkose. Sie wurden auch nach dem Versuch über ihr subjektives Befinden und ihrem Erleben der Narkose befragt. Die Antworten sind in Tab. 8 zusammengefaßt.

Anmerkungen zu den Fragen:

ad 2): Die Kopfschmerzen wurden allgemein auf den Druck der EEG-Gimmihaut zurückgeführt.

ad 6): Etomidate: Einer Versuchsperson wurde beim Abdrücken der Punktionsstelle in der A.femoralis übel.

ad 8): Etomidate: Zwei Probanden, die während der Narkose einen "Schüttelfrost" hatten, gaben nachher an, kalte Füße zu haben (subjektives Kälteempfinden oder vasomotorische Regulationsstörung?).

ad 9): Thiopental: Ein Proband hatte ein pelziges Gefühl (Parästhesien) am rechten Bein (Femoralispunktion!), ein anderer an der Injektionsstelle. Etomidate: Zwei Versuchspersonen gaben ein pelziges Gefühl im Mund an, ein anderer im Bein (Femoralispunktion).

RO 5-4200: Drei Versuchspersonen gaben ein pelziges Gefühl im Mund an.

ad 10): Thiopental: Es wurde über Sehveränderungen berichtet: ein Proband berichtete über ruckartige Bulbusbewegungen, ein zweiter über verschwommene Bilder.

RO 5-4200: Ein Proband gab an, undeutlich zu hören.

- ad 11): Thiopental: Zwei Versuchspersonen waren nicht sicher, ob sie geschlafen hätten.
Etomidate: Sechs Versuchspersonen waren überzeugt, nicht geschlafen zu haben, zwei waren diesbezüglich nicht ganz sicher.
- ad 12): Thiopental: Ein Proband spürte bei der Injektion des Hypnotikums starke Schmerzen im Arm.
- ad 13): Thiopental: Drei Versuchspersonen verspürten gleich beim Aufwachen starke Kopfschmerzen (durch den Druck der EEG-Haube ausgelöst).
Etomidate: Ein Proband berichtete über ein euphorisches Gefühl beim Erwachen.

7. Beurteilung der Narkosen nach subjektivem Empfinden

Welche Narkose war am angenehmsten ?

Thiopental	Etomidate	RO 5-4200
3	6	1

Welche Narkose war am unangenehmsten ?

Thiopental	Etomidate	RO 5-4200
1	2	7

Anmerkungen :

Ein Proband bezeichnete die RO 5-4200-Narkose als die angenehmste, weil er dabei "wunderbar weggedämmert" sei. Die meisten Versuchspersonen entschieden sich für Etomidate, wobei das Nichtbemerken des Narkoseschlafes und das rasche Fit-sein nach der Narkose als Grund dafür angegeben wurden. Zwei Versuchspersonen bezeichneten die Narkose mit Etomidate als die unangenehmste: Einer empfand im Anschluß an die Narkose einen aufdringlichen Wachzustand (psychische Spannung), der andere hatte ein unangenehmes Kältegefühl in den Extremitäten. Die meisten Probanden entschieden sich für die RO-5-4200 Narkose als die unangenehmste und gaben an, das Befinden nach der Narkose sei von Müdigkeit und Unsicherheit in den Bewegungen geprägt.

V. DISKUSSION

Durch die Auswertung der EEG-Kurven und die Zusammenfassung ihrer Ergebnisse in Vigilo-Somnogrammen, in einer Darstellung der mittleren Wirkungszeiten, der besonderen Graphoelemente und im Okulogramm konnten die unterschiedlichen Wirkungen der drei i.v.-Hypnotika Thiopental, Etomidate und RO 5-4200 gezeigt werden.

Mit Etomidate wurde ein tiefes Schlafstadium erreicht (im Mittel zwischen D₂ und E), das im Verhältnis zu Thiopental ungefähr doppelt so lange andauerte. Dagegen war bei Etomidate die Abflutzeit verkürzt, d.h. der Wachzustand trat im Mittel vor der 15. Minute ein, während dies bei Thiopental erst 10 Minuten später der Fall war. Das Nachschlafstadium in der zweiten Versuchsstunde, das bei Thiopental zu beobachten war, ließ sich bei Etomidate nicht in dem Maße feststellen.

Eine geringe Schlaftiefe (im Mittel um B₂) war nach RO 5-4200 zu registrieren. Die Dauer der hypnotischen Wirkung war mit über 15 Minuten am längsten. Das Ende der Wirkung war weit hinausgezögert und bei einigen Probanden bei Versuchsende noch nicht erreicht (Mittelwert: 78. Minute).

Die Darstellung der Atemfrequenzen zeigte bei Thiopental kurz nach der Injektion eine Apnoe und dann einen Frequenzanstieg, der ca. 10 Minuten anhielt (nur in der 8. Minute signifikant). Nach Etomidate war eine signifikant erhöhte Atemfrequenz über den Zeitraum von 8 Minuten zu beobachten (von der 4. bis 12. Minute), bevor sie wieder zum Ruhewert zurückkehrte. Nach RO 5-4200 blieb sie während des ganzen Versuchs erhöht.

Die während der Etomidate-Narkose aufgetretenen Myokloni und die tonische Spannungszunahme der Muskulatur, die sich in einem Teil der Fälle als Schüttelfrost manifestierte, könnte durch die Prämedikation von Diazepam verringert werden.

Bei fünf Probanden waren nach dem Versuch mit RO 5-4200 Amnesien zu verzeichnen, die sich in drei Fällen auch auf den Nachmittag des Versuchstages erstreckten.

Die Prüfung der neurologischen und psychiatrischen Elementarbefunde nach der Narkose ergab, daß die Versuchspersonen nach der Etomidate-Narkose ihrer Arbeit normal nachgehen konnten und sich subjektiv verkehrstüchtig fühlten, während sie nach der RO 5-4200-Narkose in ihrer Gehsicherheit und Denkform schwer beeinträchtigt waren.

Aufgrund des subjektiven Empfindens zeichnete sich Etomidate als das den meisten Versuchspersonen angenehmste Narkosemittel ab, wobei die Tatsachen, daß der Narkoseschlaf vom Großteil der Probanden nicht bemerkt worden war, der anhaltende Wachzustand nach der Narkose und die rasche Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit den Ausschlag gaben. RO 5-4200 wurde von der Mehrheit als das unangenehmste Mittel empfunden, was mit dem ausgeprägten "hang-over" über den ganzen Tag begründet wurde.

Gleichzeitig mit unseren EEG-Untersuchungen wurden die Blutgase (16), sowie Kreislaufverhalten und Myocardfunktion (17) untersucht. Die Blutgasanalysen ergaben nach Etomidate keine, nach Thiopental geringe, nach RO 5-4200 signifikante atemdepressiv bedingte Veränderungen der arteriellen Werte. Die Studie über Kreislaufverhalten und Myocardfunktion zeigte eine Stabilität des Blutdruckes und der Myocardkontraktilität nach Etomidate, eine signifikante Hypotension und eine unwesentliche Veränderung der Myocardkontraktilität nach RO 5-4200.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

a.

Es wurden jeweils 10 Narkosen mit Thiopental, Etomidate und RO 5-4200 durchgeführt. Untersucht wurde die Gehirnfunktion (Schlafstadien, Wirkungszeiten, Atmung und neurologische Elementarbefunde) bei gesunden Versuchspersonen.

Alle drei Mittel wurden nach Prämedikation von 0,5 mg Atropin nach einem nur dem Versuchsleiter bekannten Schlüssel binnen einer Minute i.v. injiziert.

b.

Gehirn-Beeinflussung:

1. Nach Etomidate dauerten die Tiefschlafstadien doppelt so lange als nach Thiopental. Nach RO 5-4200 war die Dauer der hypnotischen Wirkung zwar am längsten, aber auf einem wesentlich geringeren Niveau der EEG-Stadien.
2. Die Abflutzeit und damit die Zeitdauer bis zum Erreichen des Wachzustandes war bei Etomidate am kürzesten, bei RO 5-4200 am längsten.
3. Nachschlafstadien wie bei Thiopental ließen sich bei Etomidate nicht feststellen. Bei RO 5-4200 hielt ein Schläfrigkeitzzustand bis zum Ende des Versuches an.
4. Die Atemfrequenz war nach Thiopental kurz, nach Etomidate länger (8 Minuten signifikant), nach RO 5-4200 während der ganzen Versuchsdauer erhöht.
5. Die Ergebnisse der neurologischen Prüfung stimmten mit den Schilderungen des subjektiven Empfindens überein. Nach Etomidate wurden die geringsten Narkose-Nachwirkungen bemerkt, nach RO 5-4200 war ein ausgeprägter "hang-over" vorhanden.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Cavalli, L., Sforza: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, Fischer, Stuttgart (1972)
2. Dement, W. and Kleitmann, N: Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 9, (1957), 673-690
3. Doenicke, A., Kugler, J. Schellenberger, A., Gürtner, Th.: The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 38, (1966), 580
4. Doenicke, A., Kugler, J., Spann, W., Liebhardt, E. und Kleinert, H.: Hirnfunktion und psychodiagnostische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen und Alkoholbelastungen. *Der Anaesthesist* 11, (1966), 15, 349 - 355
5. Doenicke, A., Kugler, J., Laub, M.: Evaluation of recovery and "street-fitness" by psychodiagnostic tests and EEG. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 14, (1967), 567
6. Doenicke, A., Kugler, J.; Etomidate - Erste klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums. (unveröffentlicht)
7. Doenicke, A., Kugler, J., Buchner, G., v. Denffer, I., Kalmar, L., Praetorius, B.; Klinische Prüfung über das kurzwirkende i.v.-Hypnotikum Etomidate. (in Vorbereitung)

8. Doenicke, A., Kugler, J., Kalmar, L., Bezecky, H., Laub, M., Schmidinger, K., Slawik, B.: Klinisch-experimentielle Untersuchungen mit Propanidid. Anaesthesist 22, (1973), 255
9. Doenicke, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen und erster klinischer Erfahrungsbericht über ein neues i.v.-Hypnotikum. Proceedings: 6. Internationaler Fortbildungskurs für klinische Anaesthesiologie, Wien 21.-25. Mai 1973
10. Doenicke, A., Lorenz, W. Beigl, R., Bezecky, H., Uhlig, G., Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.: Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propanidid. Brit. J. Anaesth. 45, (1973), Nr. 11, 1097
11. Doenicke, A., Wagner, E., Beetz, K.H.: Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v.-Hypnotika (Propanidid, Etomidate, Methohexital). Anaesthesist 22, (1973), 353
12. Doenicke, A., Praetorius, B., Buchner, G., Harlass, G.: Einleitung einer Halothan - N_2O / O_2 - Anaesthesie mit Propanidid oder Etomidate. Anaesthesist (im Druck)
13. Doenicke, A., Gabany, D., Lembke, H., Schürli-Bulich, M.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v.-Hypnotika Etomidate, Propanidid, Methohexital. Anaesthesist 23, (1974), 108
14. Doenicke, A., Jung, M. et al.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien, i.v. applizierbaren Hypnotikum. (im Druck)

15. Doenicke, A., Kugler, J., Penzel, G., Laub, M., Kalmar, L., Killian, I., Bezecky, H.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen i.v. applizierbaren Hypnotikum. Anaesthesist 22, (1973), 357 - 366
16. Doenicke, A., Fleischhauer et al.: Arterielle Blutgasanalysen nach drei i.v. applizierbaren Hypnotika Etomidate, Thiopental, RO 5-4200. (in Vorbereitung)
17. Doenicke, A., Bartsch, Ch. et al.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei i.v. applizierbaren Hypnotika Etomidate, Thiopental, RO 5-4200
18. Faulconer, A., Bickford, R.G.: Electroencephalography in Anaesthesiology, Thomas, Springfield, Illinois (1960)
19. Fischgold, H. and Schwartz, B.A.: In the nature of sleep. J. & A. Churchill, London (1961)
20. Frommel, E., Fleura, D., Schmidt-Ginzkey, J. und Bequin, M.: die psychotrope Wirkung von Atropin und Scopolamin und deren Stellung in der Psychopharmakologie. Arzneimittelforsch. 12, 3 (1967), 309 - 314
21. Gibbs, F.A., Gibbs, E.L.: Atlas of Electroencephalography. Vol. 3 (1964), Addison Wesley
22. Janssen, P.A.J., Niemgeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerte, F.N.: Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659). Arzneimittelforschg. (Drug-Res.) 21, (1971) 1234
23. Godefroi, E.F., Janssen, P.A.J. van der Eycken, C.A.M., van Heertum, A.H.M.T., Niemgeers, C.J.E.: J.Med. Chem. Pharm. Chem. 8, 220 (1965)

24. Klebelsberg, D. and Steinbereithner, K.: Zur Straßenfähigkeit nach intravenösen Kurzarkosen. Wien. Klin. Wschr. 75 (1963), 840
25. Kleitman, N.: Sleep and wakefulness. Chicago-London: University of Chicago-Press (1963)
26. Kugler, J., Doenicke, A.: Amplitudes and evoked responses in the EEG in humans during sleep and anaesthesia. Progr. in Brain Res., Vol. 18, sleep Mechanisms (eds. Akert, K., Bally, C., and Schade, J.P.). Amsterdam: Elsevier (1969)
27. Kugler, J.: Einführung in die Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. 2nd ed., Stuttgart, Thieme-Verlag (1966)
28. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M.: EEG und motorische Aktivitätsformen bei Narkosen. In "Anaesthesiologie", herausgeg. v. Schädlich, M., Dresden (1973)
29. Kugler, J., Laub, M.: Lamdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf. Sonderdruck aus: The nature of sleep, Fischer (1973)
30. Kugler, J.: K-Komplexe, Leserforum f. EEG-EMG, 1 (1973), 34
31. Kugler, J.: Indexwerte bestimmter Grapho-Elemente in Hypnogrammen. Aus: Quantifizierung des Elektroencephalogramms, Beiträge zum Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Methodik in der Elektroencephalographie, Jongny sur Vevey, Mai 1973
32. Kurka, P.: Klinische Erfahrungen mit RO 5-4200 in der Anaesthesie. Anaesthesist Sept. 1974

33. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. J. Neurophysiol. 1, 413 (1938)
34. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. Science 81 (1935), 597 - 598
35. Remmer, H.: Die Wirkungsweise von Hexobarbital und Thiopental in der Kurznarkose. Anaesthesist 7 (1958) 97 - 100
36. Stoffregen, J.: Die "kleine ambulante Narkose". Med. Klin. 53 (1958), 958 - 962
37. Sadove, M.S., Becka, D., Gibbs, F.A.: Elektroencephalography for anaesthesiologists and surgeons. Philadelphia-Toronto, J.B. Lippincott co.
38. Ungerer, M.J., Erasmus, F.R.: Evaluation of a new benzodiazepine, Flunitrazepam (RO 5-4200) as an anaesthetic induction agent. Pres. at the Anaesthetic Congress, Sept. 13 (1972), Johannesburg
39. Zettler, F.: Möglichkeiten und Probleme der Narkose in der ärztlichen Ambulanz, Münch. med. Wschr. 97 (1955), 585 - 587
40. Zürn, L.: Latente Tetanie und Kurznarkose. Münch. med. Wschr. 96 (1954), 450

Ich danke

Herrn Professor Dr. med. A. Doenicke
für die Überlassung des Themas,

Herrn Professor Dr. med. J. Kugler
für die Auswertung der EEG-Ableitungen

Fräulein M. Laub für ihre freundliche
Hilfsbereitschaft.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 8. Aug. 1949 als ältester Sohn des techn. Angestellten Rudolf Schweller und seiner Ehefrau Helene, geb. Griebel, in Obernzell a. d. Donau geboren.

Nach dem Volksschulbesuch in Obernzell 1955 - 1960 trat ich in das Humanistische Gymnasium Leopoldinum in Passau über, an dem ich 1969 mein Abitur ablegte.

Im Sommer 1970 begann ich mein Medizinstudium an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn und wechselte nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung an die Ludwig-Maximilians-Universität in München über.

Im Dezember 1970 heiratete ich Fräulein Rita Zeilberger aus Hundsdorf (Landkreis Passau), wohin ich anschließend meinen Wohnsitz verlegte.

Mein Staatsexamen habe ich am 19. 12. 75 abgelegt.

